

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. März 2003 (06.03.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/017970 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/00, 9/14**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/08690**

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. August 2002 (03.08.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
101 41 377.7 23. August 2001 (23.08.2001) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BOECK, Georg** [DE/DE]; Benjamin-Franklin-Strasse 8, 55122 Mainz (DE). **WALZ, Michael** [DE/DE]; Prizrenstrasse 22, 55411 Bingen am Rhein (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **SPRAYING METHOD FOR PRODUCING POWDER FORMULATIONS**

(54) Bezeichnung: **AUFSTREUVERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PULVERFORMULIERUNGEN**

(57) Abstract: The invention concerns a novel method for producing powder preparations for inhalation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Zubereitungen für die Inhalation.

WO 03/017970 A1

Aufstreuverfahren zur Herstellung von Pulverformulierungen

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung pulverförmiger Zubereitungen für die Inhalation.

5

Hintergrund der Erfindung

Bei der Behandlung einer Vielzahl von Erkrankungen, insbesondere bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bietet sich die inhalative Applikation des Wirkstoffs an. Neben der inhalativen Applikation therapeutisch wirksamer Verbindungen in Form von Dosieraerosolen und Lösungen zur Inhalation kommt der Applikation von wirkstoffhaltigen Inhalationspulvern besondere Bedeutung zu.

- Bei Wirkstoffen, die eine besonders hohe Wirksamkeit aufweisen, sind pro Einzeldosis zur Erzielung des therapeutisch erwünschten Effekts nur geringe Mengen des Wirkstoffs erforderlich. In solchen Fällen ist es notwendig, zur Herstellung des Inhalationspulvers den Wirkstoff mit geeigneten Hilfsstoffen zu verdünnen. Aufgrund des hohen Anteils an Hilfsstoff werden die Eigenschaften des Inhalationspulvers maßgeblich durch die Wahl des Hilfsstoffs beeinflusst.
- 20 In der Pulvermischtechnologie werden üblicherweise Mischverfahren eingesetzt, die auf der Verdünnungsmethode basieren. Hierbei wird der gesamte Wirkstoff vorgelegt und anschließend mit Hilfsstoff beispielsweise in Verhältnissen von 1:1, 1:2 oder 1:4 versetzt und gemischt. Zu den so erhaltenen Mischungen wird dann erneut Hilfsstoff in vergleichbarem Verhältnis zugesetzt. Dieses Vorgehen wird üblicherweise solange wiederholt, bis der ganze Hilfsstoffanteil untergemischt ist. Problematisch an einer solchen Vorgehensweise sind die daraus unter Umständen resultierenden Homogenitätsprobleme. Diese treten insbesondere bei Mischungen auf, bei denen die Substanzen ein stark unterschiedliches Teilchengrößenspektrum aufweisen. Besonders bemerkbar wird dies zudem bei Pulvermischungen, bei denen die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung, der Wirkstoff, nur einen sehr geringen Mengenanteil an der Gesamtpulvermenge aufweist.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren bereitzustellen, welches die Herstellung von Inhalationspulvern erlaubt, die durch ein hohes Maß an Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit gekennzeichnet sind.

35

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die eingangs genannte Aufgabe durch ein Verfahren gelöst wird, in dem die Substanz mit der kleineren

Teilchengrößenverteilung mittels eines Aufstreuverfahrens auf die Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung aufgezogen wird.

Die Erfindung betrifft dementsprechend ein Verfahren zur Herstellung von

- 5 Pulvermischungen, dadurch gekennzeichnet, daß zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett der Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung über eine geeignete Fördereinrichtung kontinuierlich zudosiert wird.
- 10 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung repräsentiert, soweit nicht anders definiert, die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung, die sehr fein gemahlen und in einem sehr geringen Massenanteil in der resultierenden Pulverformulierung vorliegt, den Wirkstoff. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung repräsentiert, soweit nicht anders definiert, die Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung, die
- 15 grob gemahlen und in einem grossen Massenanteil in der resultierenden Pulverformulierung vorliegt, den Hilfsstoff.

- Bevorzugt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen, dadurch gekennzeichnet, daß zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett der
- 20 Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung über eine geeignete Fördereinrichtung kontinuierlich zudosiert wird wobei die Mischung mittels eines Zwangsmischers erzeugt wird.

- Das Pulverbett kann beispielsweise mittels eines Rotors in Bewegung gehalten
- 25 werden. Je nach apparativer Ausgestaltung kann dieser Rotor bereits Bestandteil des zur Anwendung gelangenden Zwangsmischers sein. Unter einem Zwangsmischer ist ein feststehender Behälter mit sich bewegenden Mischwerkzeugen zu verstehen.

- 30 Besonders bevorzugt betrifft die vorliegende Erfindung vorstehend genanntes Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen, welches ferner dadurch gekennzeichnet ist, daß das in Bewegung gehaltene Pulverbett ferner mittels eines Zerhackers verwirbelt wird.

- 35 Bevorzugt erfolgt die Zugabe der Komponenten der Pulvermischung im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens über eine geeignete Siebeinrichtung, vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm.

Gegebenenfalls wird zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens nicht die gesamte Menge an Hilfsstoff bzw. Hilfsstoffmischung, sondern lediglich etwa 85-99%, vorzugsweise etwa 95-98% der Hilfsstoffgesamtmenge, in der Mischapparatur vorgelegt. Dies kann sich insofern als vorteilhaft erweisen, als dann nach

- 5 kontinuierlicher Zugabe des Wirkstoffs (der Substanz mit kleinerer Teilchengrößenverteilung) mittels der verbleibenden Hilfsstoffmenge (1-15%, vorzugsweise 2-5% der Hilfsstoffgesamtmenge) gegebenenfalls noch in der Siebeinrichtung anhaftender Wirkstoff mit in die Mischeinheit befördert werden kann.
- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern enthaltend weniger als 5%, bevorzugt weniger als 2%, besonders bevorzugt weniger als 1 % Wirkstoff im Gemisch mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, in denen 0,04 bis 0,8%, besonders bevorzugt 0,08 bis
- 15 0,64%, besonders bevorzugt 0,16 bis 0,4% Wirkstoff im Gemisch mit einem physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff enthalten sind.

Der verwendete Wirkstoff weist erfindungsgemäß bevorzugt eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis 10 µm, vorzugsweise von 1 bis 6 µm, besonders

20 bevorzugt von 2 bis 5 µm auf. Der in das erfindungsgemäße Verfahren einsetzbare Hilfsstoff weist vorzugsweise eine mittlere Teilchengröße von 10 bis 100 µm, bevorzugt 15 bis 80 µm, besonders bevorzugt 17 bis 50 µm auf. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern, in denen der Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 20-30 µm aufweist.

- 25 Gegebenenfalls kann der Hilfsstoff auch aus einem Gemisch von gröberem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 15 bis 80µm und feinerem Hilfsstoff mit einer mittleren Teilchengröße von 1 bis 9 µm bestehen, wobei der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 1 bis 20 % betragen kann. Enthalten die
- 30 mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbaren Inhalationspulver ein Gemisch aus gröberen und feineren Hilfsstofffraktionen, so ist erfindungsgemäß die Herstellung solcher Inhalationspulver bevorzugt, in denen der gröbere Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 17 bis 50 µm, besonders bevorzugt von 20 bis 30 µm und der feinere Hilfsstoff eine mittlere Teilchengröße von 2 bis 8 µm, besonders
- 35 bevorzugt von 3 bis 7 µm aufweist. Dabei wird unter der mittleren Teilchengröße im hier verwendeten Sinne der 50 %-Wert aus der Volumenverteilung gemessen mit einem Laserdiffraktometer nach der Trockendispersionsmethode verstanden. Im Fall einer Hilfsstoffmischung aus gröberen und feineren Hilfsstoffanteilen, sind erfindungsgemäß solche Verfahren bevorzugt, mit denen Inhalationspulver erhalten

werden, bei denen der Anteil von feinerem Hilfsstoff an der Gesamthilfsstoffmenge 3 bis 15 %, besonders bevorzugt 5 bis 10 % beträgt.

Bei den im Rahmen der vorliegenden Erfindung genannten prozentualen Angaben,
5 handelt es sich stets um Gewichtsprozent.

Soll als Hilfsstoff eines der vorstehend genannten Gemische von gröberem Hilfsstoff mit feinerem Hilfsstoff zum Einsatz gelangen, kann die Hilfsstoffmischung ebenfalls gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten werden.

10 In diesem Fall wird zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett des Hilfsstoffs mit der größeren Teilchengrößenverteilung der Hilfsstoff mit der kleineren Teilchengrößenverteilung über eine geeignete Fördereinrichtung kontinuierlich zudosiert.

15 Soll als Hilfsstoff eines der vorstehend genannten Gemische von gröberem Hilfsstoff mit feinerem Hilfsstoff zum Einsatz gelangen, kann die Hilfsstoffmischung alternativ zu vorstehend beschriebenem Prozess mittels eines Schichtmischverfahrens erhalten werden. Dieses Schichtmischverfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß $N+m$ etwa gleichgroße Portionen des Hilfsstoffs mit größerer

20 Teilchengrößenverteilung und N gleichgroße Portionen des Hilfsstoffs mit kleinerer Teilchengrößenverteilung abwechselnd schichtweise in ein geeignetes Mischgefäß gegeben werden und nach vollständiger Zugabe die $2N+m$ Schichten der beiden Komponenten mittels eines geeigneten Mischers gemischt werden, wobei zunächst die Zugabe einer Portion des Hilfsstoffs mit größerer Teilchengröße erfolgt, wobei
25 eine ganze Zahl >0 , vorzugsweise >5 ist und wobei m 0 oder 1 bedeutet.

Bevorzugt erfolgt die schichtweise Zugabe der einzelnen Hilfsstofffraktionen über eine geeignete Siebeinrichtung. Gegebenenfalls kann die gesamte Hilfsstoffmischung nach beendetem Mischvorgang noch einem oder mehreren weiteren Siebvorgängen unterworfen werden. Prinzipiell ist erfindungsgemäß
30 bevorzugt, wenn N wenigstens 10 oder mehr, besonders bevorzugt 20 oder mehr, ferner bevorzugt 30 oder mehr beträgt.

Die Zahl m kann 0 oder 1 bedeuten. Steht m für 0 ist die letzte Fraktion, die schichtweise in die geeignete Mischapparatur zugegeben, vorzugsweise eingesiebt wird, die letzte Portion des Hilfsstoffs mit kleinerer Teilchengrößenverteilung. Steht m
35 für die Zahl 1, wird als letzte Fraktion, die schichtweise in die geeignete Mischapparatur zugegeben, vorzugsweise eingesiebt wird, die letzte Portion des Hilfsstoffs mit größerer Teilchengrößenverteilung zugegeben. Die Zugabe der beiden Hilfsstoffkomponenten erfolgt vorzugsweise über einen Siebgranulator mit einer Maschenweite von 0,1 bis 2 mm, besonders bevorzugt 0,3 bis 1 mm, höchst

bevorzugt 0,3 bis 0,6 mm. Vorzugsweise wird die erste Fraktion der N+m Portionen des gröberen Hilfsstoffs vorgelegt und anschließend die erste Portion der N Portionen des feineren Hilfsstoffanteils in den Mischbehälter eingebracht. Die Zugabe der beiden Komponenten erfolgt abwechselnd durch schichtweises

5 Einsieben der beiden Komponenten.

Nach Herstellung der Hilfsstoffmischung erfolgt aus dieser und dem gewünschten Wirkstoff die Herstellung des Inhalationspulvers unter Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

10 Dementsprechend betrifft ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen, dadurch gekennzeichnet, daß zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett einer Hilfsstoffmischung bestehend aus einem zuvor erhaltenen Gemisch aus einer Hilfsstofffraktion mit größerer Teilchengrößenverteilung und einer Hilfsstofffraktion mit kleinerer

15 Teilchengrößenverteilung die Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung (der Wirkstoff) über eine geeignete Fördereinrichtung kontinuierlich zudosiert wird.

Die mittels des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhältlichen Inhalationspulver können generell alle Wirkstoffe enthalten, deren Applikation aus therapeutischer

20 Sicht auf inhalativem Wege sinnvoll erscheint. Bevorzugt gelangen hierbei solche Wirkstoffe zur Anwendung, die beispielsweise ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden und Dopaminagonisten.

25 Als Betamimetika gelangen hierbei vorzugsweise Verbindungen zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bambuterol, Bitolterol, Carbuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Hexoprenalin, Ibuterol, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salmeterol, Sulfonterol, Terbutalin, Tolubuterol, Mabuterol, 4-Hydroxy-7-

30 1-(2-Fluoro-4-hydroxyphenyl)-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol,

35 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 5-Hydroxy-8-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 1-(4-Amino-3-chloro-5-trifluormethylphenyl)-2-*tert.*-butylamino]ethanol und 1-(4-Ethoxycarbonylamino-3-

- cyano-5-fluorophenyl)-2-(*tert.*-butylamino)ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate. Besonders bevorzugt gelangen als Betamimetika solche Wirkstoffe zur Anwendung, die
- 5 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Fenoterol, Formoterol, Salmeterol, Mabuterol, 1-[3-(4-Methoxybenzyl-amino)-4-hydroxyphenyl]-2-[4-(1-benzimidazolyl)-2-methyl-2-butylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-
- 10 propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[3-(4-n-butyloxyphenyl)-2-methyl-2-propylamino]ethanol, 1-[2H-5-Hydroxy-3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-8-yl]-2-[4-[3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-2-methyl-2-butylamino]ethanol, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen
- 15 Säureadditionssalze und Hydrate. Von den vorstehend genannten Betamimetika kommt hierbei den Verbindungen Formoterol und Salmeterol gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze und Hydrate besondere Bedeutung zu.
- 20 Erfindungsgemäß bevorzugt sind die Säureadditionssalze der Betamimetika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Fumarat Methansulfonat und Xinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Salmeterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Xinafoat, von denen die Sulfate und Xinafoate besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß
- 25 von herausragender Bedeutung sind Salmeterol x $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ und Salmeterolxinafoat. Besonders bevorzugt sind die Salze im Falle des Formoterols ausgewählt aus Hydrochlorid, Sulfat und Fumarat, von denen das Hydrochlorid und Fumarat besonders bevorzugt sind. Erfindungsgemäß von herausragender Bedeutung ist Formoterolfumarat.
- 30 Als Anticholinergika gelangen in den erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt Salze zur Anwendung, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumsalzen, Oxitropiumsalzen und Ipratropiumsalzen, besonders bevorzugt sind dabei Tiotropium- und Ipratropiumsalze. In den vorstehend genannten Salzen
- 35 stellen die Kationen Tiotropium, Oxitropium und Ipratropium die pharmakologisch wirksamen Bestandteile dar. Unter den im Rahmen der vorliegenden Erfindung einsetzbaren Salzen sind die Verbindungen zu verstehen, die neben Tiotropium, Oxitropium oder Ipratropium als Gegenion (Anion) Chlorid, Bromid, Iodid, Sulfat, Methansulfonat oder para-Toluolsulfonat enthalten. Im Rahmen der vorliegenden

Erfindung sind von allen Salzen der vortshend genannten Anticholinergika das Methansulfonat, Chlorid, Bromid oder Iodid bevorzugt, wobei dem Methansulfonat oder dem Bromid besondere Bedeutung zukommt. Von erfindungsgemäß herausragender Bedeutung sind die Anticholinergika ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Tiotropiumbromid, Oxitropiumbromid und Ipratropiumbromid. Besonders bevorzugt ist das Tiotropiumbromid. Vorstehend genannte Anticholinergika können gegebenenfalls in Form ihrer Solvate oder Hydrate vorliegen. Im Falle des Tiotropiumbromids kommt beispielsweise dem Tiotropiumbromidmonohydrat eine erfindungsgemäß besondere Bedeutung zu.

10

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Corticosteroiden Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide, Rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126 und Dexametasone. Bevorzugt sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung die Corticosteroide ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Flunisolide, Beclomethasone, Triamcinolone, Budesonid, Fluticasone, Mometasone, Ciclesonide und Dexametasone, wobei hier dem Budesonid, Fluticasone, Mometasone und Ciclesonide, insbesondere dem Budesonid und dem Fluticason eine besondere Bedeutung zukommt. Gegebenenfalls wird im Rahmen der vorliegenden Patentanmeldung statt der Bezeichnung Corticosteroide auch nur die Bezeichnung Steroide verwendet. Eine Bezugnahme auf Steroide schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf Salze oder Derivate, die von den Steroiden gebildet werden können, mit ein. Als mögliche Salze oder Derivate werden beispielsweise genannt: Natriumsalze, Sulfobenzoate, Phosphate, Isonicotinate, Acetate, Propionate, Dihydrogenphosphate, Palmitate, Pivalate oder Furoate. Gegebenenfalls können die Corticosteroide auch in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Dopamin-Agonisten Verbindungen verstanden, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol, Roxindol, Ropinirol, Talipexol, Tergurid und Viozan. Bevorzugt werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung Dopamin-Agonisten eingesetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Pramipexol, Talipexol und Viozan, wobei Pramipexol eine besondere Bedeutung zukommt. Eine Bezugnahme auf die vorstehend genannten Dopamin-Agonisten schließt im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Bezugnahme auf deren gegebenenfalls existierende pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze und gegebenenfalls deren Hydrate ein. Unter den physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, die von den vorstehend genannten

30

35

Dopaminagonisten gebildet werden können, werden beispielsweise pharmazeutisch verträgliche Salze verstanden, die ausgewählt aus den Salzen der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und
5 Maleinsäure sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen für die Inhalation kann zur Herstellung von Inhalationspulvern Verwendung finden, die einen oder mehrere der vorstehend genannten Wirkstoffe enthalten. Sollen beispielsweise
10 Inhalationspulver hergestellt werden, deren pharmazeutisch aktive Bestandteile aus zwei verschiedenen Wirkstoffen bestehen, so läßt sich dies mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens beispielsweise dadurch gewährleisten, daß zunächst zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett des Hilfsstoffs oder der Hilfsstoffmischung der erste Wirkstoff kontinuierlich zudosiert wird und anschließend
15 zu dieser Pulvermischung in analoger Weise die kontinuierliche Zudosierung des zweiten Wirkstoffs erfolgt. Soll das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Inhalationspulvern dienen, die beispielsweise zwei Wirkstoff enthalten, so seien an dieser Stelle als mögliche Wirkstoffkombinationen die von beispielsweise einem der
20 Corticosteroide oder die von einem der vorstehend genannten Anticholinergika mit einem der vorstehend genannten Betamimetika als bevorzugt genannt.

Als physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe, die im Rahmen der erfindungsgemäßen Herstellverfahren zur Anwendung gelangen können, seien beispielsweise genannt
25 Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber
30 nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

Die Inhalationspulver, die gemäß des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhalten
35 werden können, zeichnen sich durch ein außergewöhnlich hohes Maß an Homogenität im Sinne der Gehaltsgleichförmigkeit aus. Diese liegt in einem Bereich von $< 8\%$, bevorzugt $< 6\%$, besonders bevorzugt $< 4\%$. Die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens herstellbaren Inhalationspulver weisen gegebenenfalls gar Homogenitäten im Sinne der Einzeldosierungsgenauigkeit auf,

die <3%, gegebenenfalls <2% beträgt. Somit zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver als solche, die mittels des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens erhältlich sind.

- 5 Die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Inhalationspulver können beispielsweise mittels Inhalatoren appliziert werden, die eine einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer (z.B. gemäß US 4570630A) oder über andere apparative Vorrichtungen (z.B. gemäß DE 36 25 685 A) dosieren. Vorzugsweise werden die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen
- 10 Inhalationspulver allerdings in Kapseln abgefüllt (zu sogenannten Inhaletten), die in Inhalatoren wie beispielsweise in der WO 94/28958 beschrieben, zur Anwendung gelangen. Soll das mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältliche Inhalationspulver im Sinne der vorstehend genannten bevorzugten Anwendung in Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, bieten sich Füllmengen von 3 bis 10 mg,
- 15 bevorzugt von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel an, wobei diese Füllmenge in hohem Maße von der Wahl des verwendeten Wirkstoffs abhängig sein können. Im Falle des Wirkstoffs Tiotropiumbromid enthalten die Kapseln bei den vorstehend genannten Füllmengen zwischen 1,2 und 80 µg Tiotropiumkation. Bei einer für Tiotropiumbromid bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro
- 20 Kapsel sind zwischen 1,6 und 48 µg, bevorzugt zwischen 3,2 und 38,4 µg, besonders bevorzugt zwischen 6,4 und 24 µg Tiotropium pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von beispielsweise 18 µg Tiotropium entspricht dabei einem Gehalt von etwa 21,7 µg Tiotropiumbromid.
- 25 Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10 mg Inhalationspulver erfindungsgemäß bevorzugt zwischen 1,4 und 96,3 µg Tiotropiumbromid. Bei einer bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 1,9 und 57,8 µg, bevorzugt zwischen 3,9 und 46,2 µg, besonders bevorzugt zwischen 7,7 und 28,9 µg Tiotropiumbromid pro Kapsel enthalten. Ein Gehalt von
- 30 beispielsweise 21,7 µg Tiotropiumbromid entspricht dabei einem Gehalt von etwa 22,5 µg Tiotropiumbromid-monohydrat.
- Folglich enthalten Kapseln mit einer Füllmenge von 3 bis 10 mg Inhalationspulver bevorzugt zwischen 1,5 und 100 µg Tiotropiumbromid-monohydrat. Bei einer
- 35 bevorzugten Füllmenge von 4 bis 6 mg Inhalationspulver pro Kapsel sind zwischen 2 und 60 µg, bevorzugt zwischen 4 und 48 µg, besonders bevorzugt zwischen 8 und 30 µg Tiotropiumbromid-monohydrat pro Kapsel enthalten.

In den nachfolgenden Beispielen wird eine mögliche Vorgehensweise zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens am Beispiel einer Pulvermischung enthaltend Tiotropiumbromidmonohydrat beschrieben. Die direkte Übertragbarkeit dieses beispielhaft erläuterten Verfahrens zur Herstellung von Inhalationspulvern, die einen oder mehrere der vorstehend genannten anderen Wirkstoffe enthalten, ist für den Fachmann ersichtlich. Dementsprechend dienen die folgenden Beispiele lediglich einer weitergehenden Erläuterung der vorliegenden Erfindung, ohne den Umfang der Erfindung auf die beispielhaft beschriebenen Ausführungsformen zu beschränken.

10

Ausgangsmaterialien

In den nachfolgenden Beispielen wird als gröberer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (200M) verwendet. Dieser kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung Pharmatose 200M bezogen werden.

15

In den nachfolgenden Beispielen wird als feinerer Hilfsstoff Lactose-Monohydrat (5 μ) verwendet. Dieser kann durch gängige Verfahren (Mikronisieren) aus Lactose-Monohydrat 200M erhalten werden. Lactose-Monohydrat 200M kann beispielsweise von der Firma DMV International, 5460 Veghel/NL unter der Produktbezeichnung

20 Pharmatose 200M bezogen werden.

Darstellung von Tiotropiumbromid-monohydrat:

In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid, welches wie in der EP 418 716 A1 offenbart, hergestellt werden kann, eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachrühren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.

Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

Das so erhaltene kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat wird nach bekannten Verfahren mikronisiert, um den Wirkstoff in Form der mittleren Teilchengröße bereitzustellen, die den erfindungsgemäßen Spezifikationen entspricht.

- 5 Im Sinne der vorliegenden Erfindung ist unter mittlerer Teilchengröße der Wert in μm zu verstehen, an dem 50% der Teilchen aus der Volumenverteilung eine kleinere oder die gleiche Partikelgröße besitzen im Vergleich zum angegebenen Wert. Zur Bestimmung der Summenverteilung der Partikelgrößenverteilung wird als Meßmethode Laserdiffraktion/Trockendispergierung angewendet.

10

Nachfolgend wird beschrieben, wie die Bestimmung der mittleren Teilchengröße der verschiedenen Bestandteile der erfindungsgemäßen Formulierung erfolgen kann.

A) Partikelgrößenbestimmung von feinteiliger Lactose:

15 Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgt in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: HELOS Laser-Beugungs-Spektrometer, (SympaTec)

Dispergiereinheit: RODOS Trockendispergierer mit Säugtrichter,
20 (SympaTec)

Probenmenge: ab 100 mg

Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend

Dauer der Probenzufuhr: 1 bis 15 sek. (im Fall von 100 mg)

25 Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 μm)

Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 100 mg)

Zykluszeit: 20 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28

Dispergiergas: Druckluft

30 Druck: 3 bar

Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

- 35 Mind. 100 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut. Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis 100 % (gegen Ende der Messung)

variiert. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt 10 bis 15 sek.

B) Partikelgrößenbestimmung von Tiotropiumbromidmonohydrat, mikronisiert:

5 Meßgerät und Einstellungen:

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Sympatec

Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit

10 Saugtrichter, Sympatec

Probenmenge: 50 mg - 400 mg

Produktzufuhr: Schwingrinne Vibri, Fa. Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: 40 bis 100 % ansteigend

Dauer der Probenzufuhr: 15 bis 25 sek. (im Fall von 200 mg)

15 Brennweite: 100 mm (Meßbereich: 0,9 - 175 µm)

Meßzeit: ca. 15 s (im Fall von 200 mg)

Zykluszeit: 20 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 28

Dispergiergas: Druckluft

20 Druck: 3 bar

Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

25 ca. 200 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen.

Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen.

Das Pulver wird dann auf der vorderen Hälfte der Schwingrinne (ab ca. 1 cm vom vorderen Rand) fein verteilt aufgestreut.

Nach dem Start der Messung wird die Frequenz der Schwingrinne von ca. 40 % bis

30 100 % (gegen Ende der Messung) variiert. Die Zufuhr der Probe soll möglichst kontinuierlich sein. Die Produktmenge darf aber auch nicht zu groß sein damit eine ausreichende Dispergierung erreicht wird. Die Zeit, in der jeweils die gesamte Probe zugeführt wird beträgt für 200 mg z. B. ca. 15 bis 25 sek.

35 C) Partikelgrößenbestimmung von Laktose 200M :

Meßgerät und Einstellungen

Die Bedienung der Geräte erfolgte in Übereinstimmung mit den Bedienungsanleitungen des Herstellers.

Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS),

13

Sympatec

Dispergiereinheit: Trockendispergierer RODOS mit Saugtrichter, Sympatec

Probenmenge: 500 mg

5 Produktzufuhr: Vibrationsrinne Typ VIBRI, Sympatec

Frequenz d. Vibrationsrinne: 18 bis 100 % ansteigend

Brennweite (1): 200 mm (Meßbereich: 1.8 - 350 µm)

Brennweite (2): 500 mm (Meßbereich: 4.5 - 875 µm)

Meßzeit/Wartezeit: 10 s

10 Zykluszeit: 10 ms

Start/Stop bei: 1 % auf Kanal 19

Druck: 3 bar

Unterdruck: maximal

Auswertemodus: HRLD

15

Probenvorbereitung / Produktzufuhr:

Ca. 500 mg der Prüfsubstanz werden auf einem Kartenblatt eingewogen. Mit einem weiteren Kartenblatt werden alle größeren Agglomerate zerstoßen. Das Pulver wird in der Trichter der Vibrationsrinne überführt. Es wird ein Abstand von 1.2 bis 1.4 mm zwischen Vibrationsrinne und Trichter eingestellt. Nach dem Start der Messung wird die Amplitudeneinstellung der Schwingrinne von 0 auf 40 % gesteigert bis sich ein kontinuierlicher Produktfluß einstellt. Danach wird auf eine Amplitude von ca. 18% reduziert. Gegen Ende der Messung wird die Amplitude auf 100% gesteigert.

25 Apparatives

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Inhalationspulver können beispielsweise die folgenden Maschinen und Geräte Verwendung finden:

30 Zwangsmischer: Diosna, Typ P100; Hersteller: Firma Dierks und Söhne, D-49009 Osnabrück.

Mischbehälter bzw. Pulvermischer: Rhönradmischer 200 L; Typ: DFW80N-4; Hersteller: Firma Engelsmann, D-67059 Ludwigshafen.

35 Siebgranulator: Quadro Comil; Typ: 197-S; Hersteller: Firma Joisten & Kettenbaum, D-51429 Bergisch-Gladbach.

Fördereinrichtung: KtronSoder; Typ T20 bzw. T35; Hersteller: Firma K-Tron Soder GmbH, D 6460 Gelnhausen.

Fördereinrichtung (für Kleinmengen/speziell Wirkstoff): Gericke; Typ GMD60/2;
Hersteller: Firma Gericke GmbH, D 78239 Rielasingen.

5 **Beispiel 1:**

Die Durchführung des nachfolgend beschriebenen Schritts 1.1 zur Darstellung einer Hilfsstoffmischung kann gegebenenfalls auch entfallen. Wird eine Pulvermischung angestrebt, die neben dem Wirkstoff lediglich Hilfsstoff einer einheitlichen gröberen Teilchengrößenverteilung enthält, kann direkt gemäß Schritt 1.2 verfahren werden.

10

1.1: Hilfsstoffmischung:

Als gröbere Hilfsstoffkomponente werden 31,82 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) eingesetzt. Als feinere Hilfsstoffkomponente werden 1,68 kg Lactose Monohydrat (5µm) eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,5 kg

15 Hilfsstoffmischung beträgt der Anteil der feineren Hilfsstoffkomponente 5%.

Über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer Maschenweite von 0,5 mm werden in einen geeigneten Mischbehälter ca. 0,8 bis 1,2 kg Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) vorgelegt. Anschließend werden

20 abwechselnd Lactose Monohydrat (5µm) in Portionen von ca. 0,05 bis 0,07 kg und Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) in Portionen von 0,8 bis 1,2 kg schichtweise eingesiebt. Lactose Monohydrat für Inhalationszwecke (200M) und Lactose Monohydrat (5µm) werden in 31 bzw. in 30 Schichten (Toleranz: ± 6 Schichten) zugegeben.

25

Die eingesiebtten Bestandteile werden anschließend mit einem Freifallmischer gemischt (Mischen: 900 Umdrehungen)

1.2: wirkstoffhaltige Pulvermischung:

30 Zur Herstellung der Endmischung werden 32,87 kg der Hilfsstoffmischung (1.1) und 0,13 kg Mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat eingesetzt. In den daraus erhaltenen 33,0 kg Inhalationspulver beträgt der Wirkstoffanteil 0.4 %.

In einem geeigneten Zwangsmischer werden 32 kg der gemäß 1.1 erhaltenen

35 Hilfsstoffmischung vorgelegt. Der Zwangsmischer wird in Betrieb genommen und der Zerkacker zugeschaltet. Zu dem in Bewegung gehaltenen Hilfstoffpulverbett wird über eine geeignete Fördereinrichtung 0,13 kg mikronisiertes Tiotropiumbromid-monohydrat langsam und kontinuierlich zudosiert. Der Arzneistoff kann bei Bedarf zusätzlich über einen geeigneten Siebgranulator mit einem Sieb mit einer

- Maschenweite von 0,5 mm gegeben werden. Anschließend wird die restliche Hilfsstoffmischung über die Fördereinrichtung und ggf. den Siebgranulator in den laufenden Zwangsmischer zugeführt. Nach Zuführung der Mischungsbestandteile wird noch für weitere 2 Minuten gemischt. Beim Auftreten von Belägen an der
- 5 Mischerwandung werden diese mittels eines Kunststoffschabers abgeschabt. Danach wird erneut für 2 Minuten gemischt.

Beispiel 2:

- 10 Mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Mischung werden Inhalationskapseln (Inhaletten) der folgenden Zusammensetzung erhalten:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
15	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

20 **Beispiel 3:**

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	4,9275 mg
25	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,5500 mg
	<u>Hartgelatinekapsel:</u>	<u>49,0 mg</u>
	Total:	54,5 mg

- Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu
- 30 Beispiel 1 erhalten.

Beispiel 4:

Inhalationskapsel der Zusammensetzung:

35	Tiotropiumbromid-monohydrat:	0,0225 mg
	Lactose Monohydrat (200 M):	5,2025 mg
	Lactose Monohydrat (5 µm):	0,2750 mg
	<u>Polyethylenkapsel:</u>	<u>100,0 mg</u>
	Total:	105,50 mg

Das zur Herstellung der Kapsel erforderliche Inhalationspulver wurde in Analogie zu Beispiel 1 erhalten.

Patentansprüche

- 1) Verfahren zur Herstellung von Pulvermischungen, dadurch gekennzeichnet,
daß zu einem in Bewegung gehaltenen Pulverbett der Substanz mit der
größeren Teilchengrößenverteilung die Substanz mit der kleineren
Teilchengrößenverteilung über eine geeignete Fördereinrichtung kontinuierlich
zudosiert wird.
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung mittels
eines Zwangsmischers erzeugt wird.
- 3) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das in
Bewegung gehaltene Pulverbett ferner mittels eines Zerkhackers verwirbelt wird.
- 4) Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die
Zugabe der Komponenten der Pulvermischung über eine geeignete
Siebeinrichtung erfolgt.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
Pulvermischungen für die Inhalation erzeugt werden, in der der Gehalt der
Substanz mit der kleineren Teilchengrößenverteilung bei weniger als 5% liegt.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
Pulvermischungen für die Inhalation erzeugt werden, in der die Substanz mit
der kleineren Teilchengrößenverteilung eine mittlere Teilchengröße von 0,5 bis
10 µm und in der die Substanz mit der größeren Teilchengrößenverteilung eine
mittlere Teilchengröße von 10 bis 100 µm aufweist.
- 7) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
Pulvermischungen für die Inhalation erzeugt werden, in der die Substanz mit
der kleineren Teilchengrößenverteilung ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus Betamimetika, Anticholinergika, Corticosteroiden und
Dopaminagonisten.
- 8) Pulvermischungen für die Inhalation erhältlich nach einem Verfahren gemäß
einem der Ansprüche 1 bis 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte I Application No

PCT/EP 02/08690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/00 A61K9/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 30389 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOECK GEORG (DE); DOERR ROLF (DE); WA) 18 April 2002 (2002-04-18) page 1, line 1 - line 7 page 3, line 5 - line 24 page 6, line 25 - line 30 page 8, line 18 -page 12, line 9 page 12 -page 14; examples ---	1-8
P, X	WO 02 30390 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOECK GEORG (DE); WALZ MICHAEL (DE)) 18 April 2002 (2002-04-18) page 1, line 1 - line 35 page 3, line 6 - line 23 page 10, line 17 --- -/-	1-8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

4 November 2002

Date of mailing of the international search report

25/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rankin, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter I Application No
PCT/EP 02/08690

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 478 578 A (ARNOLD KLAUS ET AL) 26 December 1995 (1995-12-26) column 1, line 14 - line 27 column 2, line 5 - line 22	1-7
X	examples claims	8
X	FR 8 142 M (FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED, UK) 17 August 1970 (1970-08-17) page 1, line 33 - line 40 page 4 -page 7; examples claim 1	1-8
Y	WO 96 02231 A (ASTA MEDICA AG ;SARLIKIOTIS WERNER (DE); BOER ANNE H DE (NL)) 1 February 1996 (1996-02-01) page 1, line 1 - line 21 page 9 -page 11	1-7
X	page 12 -page 14; examples claims	8
Y	US 6 221 390 B1 (AHMED SALAH U ET AL) 24 April 2001 (2001-04-24) column 2, line 36 - line 44 column 4 -column 6; examples	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter I Application No

PCT/EP 02/08690

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0230389	A	18-04-2002	AU 1822002 A	22-04-2002
			AU 8993501 A	22-04-2002
			BR 0107304 A	13-08-2002
			WO 0230389 A1	18-04-2002
			WO 0230390 A2	18-04-2002
			NO 20022414 A	30-05-2002
			US 2002110529 A1	15-08-2002
			US 2002106332 A1	08-08-2002
WO 0230390	A	18-04-2002	AU 1822002 A	22-04-2002
			AU 8993501 A	22-04-2002
			BR 0107304 A	13-08-2002
			WO 0230389 A1	18-04-2002
			WO 0230390 A2	18-04-2002
			NO 20022414 A	30-05-2002
			US 2002110529 A1	15-08-2002
			US 2002106332 A1	08-08-2002
US 5478578	A	26-12-1995	DE 4140689 A1	17-06-1993
			AT 164060 T	15-04-1998
			AU 3085492 A	19-07-1993
			CA 2125685 A1	24-06-1993
			DE 59209244 D1	23-04-1998
			DK 663815 T3	07-10-1998
			WO 9311746 A1	24-06-1993
			EP 0663815 A1	26-07-1995
			ES 2116353 T3	16-07-1998
			GR 3026516 T3	31-07-1998
			JP 8501056 T	06-02-1996
			NZ 246047 A	24-03-1997
FR 8142	M	17-08-1970	BE 718846 A	31-01-1969
			CA 946280 A1	30-04-1974
			DE 1792207 A1	04-11-1971
			DE 1792799 A1	11-08-1977
			DK 123276 B	05-06-1972
			FI 48973 B	02-12-1974
			FR 1605538 A	23-02-1979
			GB 1242211 A	11-08-1971
			IE 32872 B1	09-01-1974
			IE 32343 B1	27-06-1973
			JP 56043448 B	13-10-1981
			MY 32974 A	31-12-1974
			MY 33074 A	31-12-1974
			NL 6811060 A ,B,	11-02-1969
			NO 128307 B	29-10-1973
			SE 372420 B	23-12-1974
			US 3860618 A	14-01-1975
			US 3634582 A	11-01-1972
			US 3957965 A	18-05-1976
WO 9602231	A	01-02-1996	DE 4425255 A1	18-01-1996
			AT 204160 T	15-09-2001
			AU 703924 B2	01-04-1999
			AU 2886295 A	16-02-1996
			BR 9508287 A	21-07-1998
			CA 2195065 A1	01-02-1996
			CN 1156960 A	13-08-1997

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9602231	A	CZ 9700126 A3	18-02-1998
		DE 59509518 D1	20-09-2001
		DK 771189 T3	26-11-2001
		WO 9602231 A1	01-02-1996
		EP 0771189 A1	07-05-1997
		ES 2162927 T3	16-01-2002
		FI 970164 A	15-01-1997
		HR 950403 A1	31-10-1997
		HU 76807 A2	28-11-1997
		IL 114596 A	29-02-2000
		JP 3011770 B2	21-02-2000
		JP 10502647 T	10-03-1998
		NO 970068 A	08-01-1997
		NZ 289117 A	26-06-1998
		PL 318649 A1	07-07-1997
		PT 771189 T	28-02-2002
		RU 2140260 C1	27-10-1999
		SI 771189 T1	28-02-2002
		SK 5697 A3	04-06-1997
		TR 960058 A2	21-06-1996
		TW 475904 B	11-02-2002
		US 6284287 B1	04-09-2001
		ZA 9505892 A	19-02-1996
US 6221390	B1	24-04-2001	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/00 A61K9/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 30389 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOECK GEORG (DE); DOERR ROLF (DE); WA) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 7 Seite 3, Zeile 5 - Zeile 24 Seite 6, Zeile 25 - Zeile 30 Seite 8, Zeile 18 -Seite 12, Zeile 9 Seite 12 -Seite 14; Beispiele -----	1-8
P,X	WO 02 30390 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;BOECK GEORG (DE); WALZ MICHAEL (DE)) 18. April 2002 (2002-04-18) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 35 Seite 3, Zeile 6 - Zeile 23 Seite 10, Zeile 17 ----- --/--	1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/11/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rankin, R

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 478 578 A (ARNOLD KLAUS ET AL) 26. Dezember 1995 (1995-12-26) Spalte 1, Zeile 14 - Zeile 27 Spalte 2, Zeile 5 - Zeile 22	1-7
X	Beispiele Ansprüche ----	8
X	FR 8 142 M (FISONS PHARMACEUTICALS LIMITED, UK) 17. August 1970 (1970-08-17) Seite 1, Zeile 33 - Zeile 40 Seite 4 -Seite 7; Beispiele Anspruch 1 ----	1-8
Y	WO 96 02231 A (ASTA MEDICA AG ;SARLIKOTIS WERNER (DE); BOER ANNE H DE (NL)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) Seite 1, Zeile 1 - Zeile 21 Seite 9 -Seite 11	1-7
X	Seite 12 -Seite 14; Beispiele Ansprüche ----	8
Y	US 6 221 390 B1 (AHMED SALAH U ET AL) 24. April 2001 (2001-04-24) Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 44 Spalte 4 -Spalte 6; Beispiele -----	1-7

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0230389 A	18-04-2002	AU 1822002 A	22-04-2002
		AU 8993501 A	22-04-2002
		BR 0107304 A	13-08-2002
		WO 0230389 A1	18-04-2002
		WO 0230390 A2	18-04-2002
		NO 20022414 A	30-05-2002
		US 2002110529 A1	15-08-2002
		US 2002106332 A1	08-08-2002
WO 0230390 A	18-04-2002	AU 1822002 A	22-04-2002
		AU 8993501 A	22-04-2002
		BR 0107304 A	13-08-2002
		WO 0230389 A1	18-04-2002
		WO 0230390 A2	18-04-2002
		NO 20022414 A	30-05-2002
		US 2002110529 A1	15-08-2002
		US 2002106332 A1	08-08-2002
US 5478578 A	26-12-1995	DE 4140689 A1	17-06-1993
		AT 164060 T	15-04-1998
		AU 3085492 A	19-07-1993
		CA 2125685 A1	24-06-1993
		DE 59209244 D1	23-04-1998
		DK 663815 T3	07-10-1998
		WO 9311746 A1	24-06-1993
		EP 0663815 A1	26-07-1995
		ES 2116353 T3	16-07-1998
		GR 3026516 T3	31-07-1998
		JP 8501056 T	06-02-1996
		NZ 246047 A	24-03-1997
FR 8142 M	17-08-1970	BE 718846 A	31-01-1969
		CA 946280 A1	30-04-1974
		DE 1792207 A1	04-11-1971
		DE 1792799 A1	11-08-1977
		DK 123276 B	05-06-1972
		FI 48973 B	02-12-1974
		FR 1605538 A	23-02-1979
		GB 1242211 A	11-08-1971
		IE 32872 B1	09-01-1974
		IE 32343 B1	27-06-1973
		JP 56043448 B	13-10-1981
		MY 32974 A	31-12-1974
		MY 33074 A	31-12-1974
		NL 6811060 A ,B,	11-02-1969
		NO 128307 B	29-10-1973
		SE 372420 B	23-12-1974
		US 3860618 A	14-01-1975
		US 3634582 A	11-01-1972
		US 3957965 A	18-05-1976
WO 9602231 A	01-02-1996	DE 4425255 A1	18-01-1996
		AT 204160 T	15-09-2001
		AU 703924 B2	01-04-1999
		AU 2886295 A	16-02-1996
		BR 9508287 A	21-07-1998
		CA 2195065 A1	01-02-1996
		CN 1156960 A	13-08-1997

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9602231	A	CZ 9700126 A3	18-02-1998
		DE 59509518 D1	20-09-2001
		DK 771189 T3	26-11-2001
		WO 9602231 A1	01-02-1996
		EP 0771189 A1	07-05-1997
		ES 2162927 T3	16-01-2002
		FI 970164 A	15-01-1997
		HR 950403 A1	31-10-1997
		HU 76807 A2	28-11-1997
		IL 114596 A	29-02-2000
		JP 3011770 B2	21-02-2000
		JP 10502647 T	10-03-1998
		NO 970068 A	08-01-1997
		NZ 289117 A	26-06-1998
		PL 318649 A1	07-07-1997
		PT 771189 T	28-02-2002
		RU 2140260 C1	27-10-1999
		SI 771189 T1	28-02-2002
		SK 5697 A3	04-06-1997
		TR 960058 A2	21-06-1996
		TW 475904 B	11-02-2002
		US 6284287 B1	04-09-2001
		ZA 9505892 A	19-02-1996
<hr/>			
US 6221390	B1	24-04-2001	KEINE
<hr/>			